

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-081830

(43)Date of publication of application : 19.03.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/4152  
A61K 31/416  
A61P 1/16  
A61P 3/10  
A61P 9/04  
A61P 9/10  
A61P 9/14  
A61P 13/12  
A61P 17/16  
A61P 25/18  
A61P 25/28  
A61P 27/06  
A61P 27/12  
A61P 35/00  
A61P 37/06  
// C07D231/26

(21)Application number : 2001-276623

(71)Applicant : MITSUBISHI-TOKYO  
PHARMACEUTICALS INC

(22)Date of filing : 12.09.2001

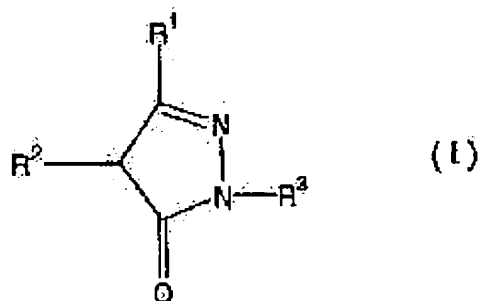
(72)Inventor : YAMAMOTO JYUNKAN

## (54) OXIDATION STRESS INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an oxidation stress inhibitor which is useful as a medicine for treating and/or preventing oxidation stress diseases, has slight adverse effect and is safe.

SOLUTION: This oxidation stress inhibitor comprises a pyrazolone derivative represented by formula (I) (R1 is a hydrogen atom, an aryl group, an alkyl group or the like; R2 is a hydrogen atom, an aryloxy group, an arylmercapto group, an alkyl group or the like or R1 and R2 are combined to form an alkylene group; R3 is a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl group, a hydroxyalkyl group, a benzyl group, a naphthyl group or a phenyl group which is nonsubstituted or substituted with 1-3 substituent groups selected from the group



consisting of an alkyl group, an alkoxy group or the like and a halogen atom, a trifluoromethyl group, a carboxy group, a cyano group, a hydroxy group, a nitro group, an amino group and an acetamido group) or its pharmacologically acceptable salt as an active ingredient.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-81830

(P2003-81830A)

(43) 公開日 平成15年3月19日 (2003.3.19)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

データベース\* (参考)

A 6 1 K 31/4152

A 6 1 K 31/4152

4 C 0 8 6

31/416

31/416

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/16

3/10

3/10

9/04

9/04

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-276623(P2001-276623)

(22) 出願日

平成13年9月12日 (2001.9.12)

(71) 出願人 39902/794

三菱東京製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号

(72) 発明者 山本 順寛

東京都杉並区本天沼3-34-38-107

(74) 代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外3名)

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC41 MA01 ZA01

ZA15 ZA33 ZA36 ZA45 ZA75

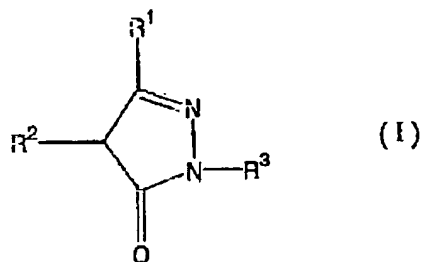
ZA81 ZA89 ZA94 ZB26 ZC35

(54) 【発明の名称】 酸化ストレス抑制剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 副作用の少ない安全な酸化ストレス疾患の治療及び又は予防のための医薬として有用な酸化ストレス抑制剤の提供。

【解決手段】 下記式 (I) で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、酸化ストレス抑制剤。



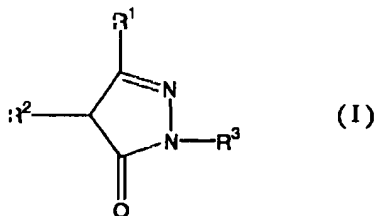
(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アリール基、アルキル基等；R<sup>2</sup>は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、アルキル基等；或いは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、共同してアルキレン基を；R<sup>3</sup>は、水素原子、アルキル

基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基又は非置換の、又はアルキル基、アルコキシ基、等、更にハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる1〜3個の置換基で置換されたフェニル基を表す)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)で示されるピラズロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、酸化ストレス抑制剤。

【化1】



(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし；R²は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹及びR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表わし；R³は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基又は非置換の、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

【請求項2】 式(I)において、R¹が炭素数1～5のアルキル基であり、R²が水素原子であり、R³が、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基である、請求項1に記載の酸化ストレス抑制剤。

【請求項3】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラズリン-5-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、請求項1または2に記載の酸化ストレス抑制剤。

【請求項4】 酸化ストレス疾患の治療及び／又は予防のための医薬として使用する、請求項1から3の何れかに記載の酸化ストレス抑制剤。

【請求項5】 酸化ストレス疾患が、モノ不飽和脂肪酸

の上昇を伴う疾患である、請求項4に記載の酸化ストレス抑制剤。

【請求項6】 生体中のモノ不飽和脂肪酸を抑制することにより酸化ストレスを抑制する、請求項1から5の何れかに記載の酸化ストレス抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、酸化ストレス疾患の治療及び／又は予防のための医薬として有用な酸化ストレス抑制剤に関するものである。さらに詳細には、本発明は、ピラズロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、酸化ストレス抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】何らかの原因で細胞内あるいは細胞周で生体内酸化防御機構にインバランスが生じると、生体膜が酸化されるが、最も酸化されやすいのは膜脂質中の高度不飽和脂肪酸である。高度不飽和脂肪酸の減少を補うために、細胞は脂肪酸不飽和酵素を活性化し、ステアリン酸(18:0)のオレイン酸(18:1)への、パルミチン酸(16:0)のパルミトオレイン酸(16:1)への変化が進行する。さらに酸化ストレスが亢進し、細胞が死に至ると、加水分解酵素が働き、遊離の脂肪酸が血流中に出てくることになるが、その遊離脂肪酸の組成は酸化ストレスがかかっていない場合に比べ、高度不飽和脂肪酸の割合が少なく、モノ不飽和脂肪酸(オレイン酸(18:1)、パルミトオレイン酸(16:1))の割合が多いことが知られている。

【0003】酸化ストレスにより誘発または進行、増悪する疾患としては、肝障害、脳血管障害(脳梗塞、くも膜下出血、脳出血、頭部外傷)、糖尿病、癌などが挙げられる。現在までの所、血漿中モノ不飽和脂肪酸が上昇する例としては、ラット肝障害モデル(四塩化炭素投与、LECラット)、脳塞栓症急性期患者、新生児などで報告がある。しかしながら、血漿中モノ不飽和脂肪酸を低下させる作用を有する薬剤に関する報告はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、副作用の少ない安全な酸化ストレス疾患の治療及び／又は予防のための医薬として有用な酸化ストレス抑制剤を提供することを解決すべき課題とした。

【0005】

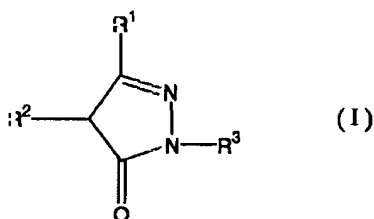
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討し、ラット脳虚血-再開通モデルにおける酸化ストレスマーカー(モノ不飽和脂肪酸、即ち、オレイン酸(18:1)及びパルミトオレイン酸(16:1))の変化を測定した結果、その濃度の上昇が認められた。また、この酸化ストレスを薬物の投与により抑制できるかどうかを検討した結果、本明細書で定義する式(I)で示されるピラズロン誘導体を投与

した場合に、上記した酸化ストレスマーカーの上昇を抑制できることを見出した。この事実は、式(I)で示されるピラゾロン誘導体が病態時に亢進する酸化ストレスを抑制することを実証するものである。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

【0006】即ち、本発明によれば、下記式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、酸化ストレス抑制剤が提供される。

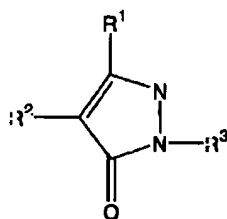
【0007】

【化2】



【0008】(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし；R²は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹及びR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表わし；R³は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基又は非置換の、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

【0009】好ましくは、式(I)において、R¹は炭素数1～5のアルキル基であり、R²は水素原子であ



(I')

【0016】式(I)において、R¹の定義におけるアリール基としては、フェニル基並びにメチル基、ブチル

リ、R³は、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基である。

【0010】特に好ましくは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、酸化ストレス抑制剤が提供される。

【0011】本発明の酸化ストレス抑制剤は、好ましくは、酸化ストレス疾患の治療及び／又は予防のための医薬として使用することができる。好ましくは、酸化ストレス疾患はモノ不飽和脂肪酸の上昇を伴う疾患である。本発明の酸化ストレス抑制剤は、生体中のモノ不飽和脂肪酸を抑制することにより酸化ストレスを抑制することができる。

【0012】本発明の別の側面によれば、薬学的に有効量の下記式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、酸化ストレスを抑制する方法が提供される。

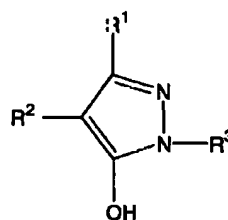
【0013】本発明のさらに別の側面によれば、酸化ストレス抑制剤の製造における、下記式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。本発明の医薬は、本明細書に定義した式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む。式(I)で示される化合物は、以下の式(I')又は(I'')で示される構造をもとにする。従って、式(I')又は(I'')の構造をとる化合物も本発明の有効成分に含まれる。

【0015】

【化3】



(I'')

基、メトキシ基、ブトキシ基、塩素原子及び水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。R¹、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1~5のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。

【0017】R<sup>1</sup>の定義における総炭素数3~6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロボキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

【0018】R<sup>2</sup>の定義におけるアリールオキシ基としては、フェノキシ基、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、p-メチルフェニルメルカプト基、p-メトキシフェニルメルカプト基、p-クロロフェニルメルカプト基、p-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

【0019】R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の定義における炭素数1~3のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>3</sup>の定義における炭素数5~7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0020】R<sup>3</sup>の定義において、フェニル基の置換基における炭素数1~5のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数2~5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロボキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数1~3のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数1~4のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数2~8のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

【0021】本発明で用いる式(I)の化合物の具体例としては、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

3-メチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾ

リン-5-オン

3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

【0022】1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-エトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

3-メチル-1-(4-プロボキシフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

【0023】1-(4-プロモフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(3-メチルメルカプトフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-メチルメルカプトフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

4-(3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル)安息香酸

1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

1-(4-ニトロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

3-エチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン

1-フェニル-3-プロピル-2-ピラゾリン-5-オン

【0024】1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3-フェニル-1-(p-トリル)-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3-メチル-4-フェニルメルカプト-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 【0025】3, 3', 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-オン  
 3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 【0026】1-( $\alpha$ -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ブトキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

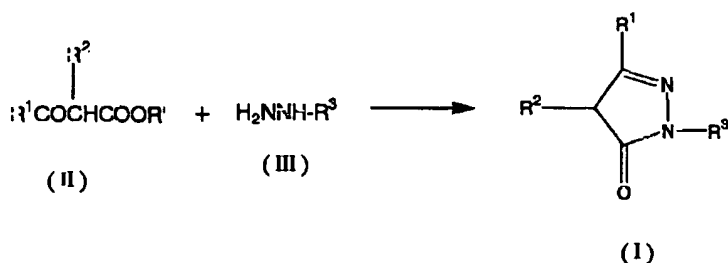
1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 【0027】1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(3, 4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 【0028】1-(4-アミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-メチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-エチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ブチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(アセトアミドフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン  
 1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

【0029】本発明で用いる式(I)の化合物の塩のうち、薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属土類との塩；アンモニア、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N, N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩が挙げられる。

【0030】本発明に用いる化合物は、合目的な任意の方法で合成することができるが、好ましい方法の1例を次に示す。

【0031】

【化4】

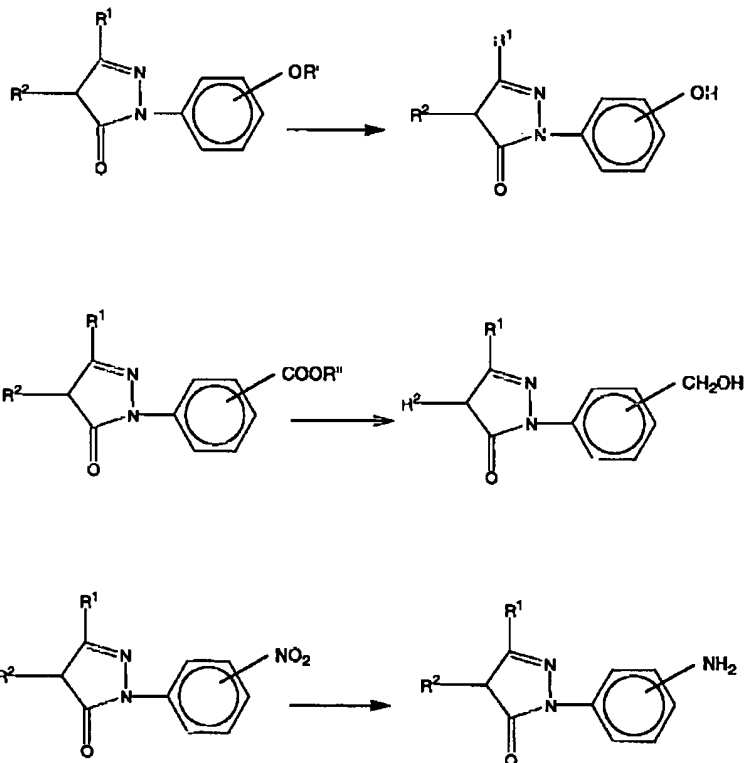


【0032】(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は前記と同義であり、 $\text{R}^1$ は炭素数1～5のアルキル基を表す。) 即ち、式(II)で示される $\beta$ -ケト酸誘導体と式(I)で示されるヒドラジン誘導体を、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類若しくはベンゼン、トルエン等の芳香族類のような溶媒の存在下又は無溶媒で、必要に応じて、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウ

ム等の塩基、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等の触媒の存在下、10～200℃の温度で反応させることにより、式(I)の化合物を得ることができる。また、 $\text{R}^3$ のアリール基の置換基によっては次に示すようにして目的物を合成することができる。

【0033】

【化5】



【0034】(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は前記と同義であり、 $\text{R}''$ は水素原子、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数2～6のアルコキシカルボニル基を表わす。) 該置換基が水酸基である目的物は、例えば適当なアルコキシ基を臭化水素酸又はルイス酸で分解することにより得ることができる。該置換基がヒドロキシメチル基である目的物は、例えばカルボン酸又はその誘導体を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボランで還元することにより得ることができる。該置換基がアミノ基である目的物は、例えば、ニトロ基を適当な条件、例えば水素-Pd/C、塩酸-塩化第二スズで還元することにより得ることができ

る。なお、本発明で用いる式(I)の化合物は公知化合物であり、例えば、特公平5-31523号公報、特公平5-35128号公報などに記載されている。

【0035】本発明で有効成分として用いる式(I)で示されるピラゾロン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、生体中の(例えば、血漿、血液、または髄液中など)モノ不飽和脂肪酸を抑制することにより酸化ストレスを抑制することができ、酸化ストレス疾患の治療及び/又は予防のための医薬として使用することができる。従って、本明細書で言う酸化ストレス疾患としては、モノ不飽和脂肪酸の上昇を伴う疾患が好ましい。酸化ストレス疾患の具体例としては、以下のものが挙げられる



が、これらに限定されるものではない。

【0036】(1) 脳血管障害、脳機能低下、血管性痴呆、加齢に伴う脳血管組織病変等の諸種脳疾患；頭部外傷、脳内出血、脳動脈硬化、脳梗塞、脳塞栓、前期疾患に起因する脳浮腫等び虚血性脳血管障害；脳血管障害亜急性期及び慢性期に認められる諸種疾患、例えば血管性痴呆に代表される脳機能低下；加齢に伴う脳血管組織病変の進展によって併発される諸種脳症；脳血管障害の急性期及び慢性期に出現する意識混濁など；

【0037】(2) 諸種虚血性疾患若しくはそれに基づく諸種疾患、即ち、脳梗塞、脳卒中等の脳血管障害、又はそれらに起因する脳機能低下、血管性痴呆、加齢に伴う脳血管組織病変等の諸種脳疾患、心筋梗塞、心不全等心筋虚血に基づく諸種心疾患及び諸種末梢循環障害等；(3) 末梢循環器障害、とりわけ虚血性胃粘膜障害；外傷などによる出血性ショック、大量出血を伴う手術時、敗血症、火傷時のcurling潰瘍などのいわゆるストレス潰瘍；

【0038】(4) 脾臓の機能障害に基づく血糖上昇；(5) 各種の眼疾患、特に老化や糖尿病による白内障あるいは網膜症、更には先天性ならびに薬剤等による後天性の白内障、並びに緑内障など；

(6) 日焼け、色素沈着症、皮膚ガン、老化、光線過敏症等の皮膚組織障害；

【0039】(7) 植皮法や皮弁法などの皮膚移植法、筋弁や筋皮弁などの組織移植法、又は切断指肢の複合組織再接着術などにおける移植皮膚又は移植組織の壊死；

(8) 移植臓器（腎臓など）の保存（移植臓器の阻血後再灌流障害など）；

(9) 急性腎不全（生理的溫度下において一時的に血流が低下した場合などに惹起される温阻血性急性腎不全など）；

(10) 運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、進行性球麻痺、原発性側索硬化症(PLS)、又は先天性多発性間接拘縮症(AMC)など）；

(11) 肝障害；

【0040】本発明で用いる式(I)の化合物の投与量は一般に非経口投与で0.01~100mg/kg・日、好ましくは0.1~10mg/kg・日であり、経口投与で1~200mg/kg・日、好ましくは5~20mg/kg・日である。上記投与量は1日1~3回で投与するのが好ましい。また、上記投与量は、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

【0041】本発明の医薬としては、有効成分である式(I)の化合物を製剤化して用いることが好ましい。製剤化に際しては、式(I)の化合物の一種又は二種以上を、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのふつうである。医薬担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、

白陶土（カオリン）、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

【0042】液状の担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ湯、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤又はトローチ剤とすることができる。固体担体の量は広範に変えることができるが好ましくは約1mg~約1gとする。

【0043】液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液又は水性若しくは非水性の懸濁液とすることができる。また、シクロデキストリン包接体又はリボソーム中に入れる等の操作をして、用いることもできる。以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0044】

【実施例】（方法）

1. 使用動物

7週齢のCrj:CD(SD)雄性ラット（入荷時体重：197.8~228.8g、日本チャールズ・リバー株式会社）を50匹購入し、5日間以上の検疫馴化期間に一般状態の観察及び体重測定を行い、異常がなく順調な体重推移を示すことを確認した後、8週齢で試験に供した。すべての動物は、温度24±2℃、湿度55±10%、換気回数13回/時及び照明12時間（午前7時~午後7時）に設定した飼育室内で飼育した。

【0045】2. 試験群の構成

体重差による脳梗塞形成のバラツキを防ぐため、手術日の体重を元に層別連続無作為化法で群分けし、生理食塩液投与（対照群及び偽手術（sham ope）群）、被験物質投与（単回投与群及び反復投与群）の計4群を設定した。

【0046】3. MCA閉塞再開通モデルの作製

ラットを3%イソフルラン吸入にて麻酔導入後、仰臥位に固定し、2%イソフルラン吸入にて麻酔を維持した。フリームービングの状態で持続注入を行うためにカテーテルを大腿静脈内に留置した。頸部正中皮膚切開を行い、右側総頸動脈、外頸動脈及び内頸動脈を露出し、総頸動脈及び外頸動脈を縫合糸（5号）で結紮した。予めシリコンコーティング（キサントプレシ、バイエル薬品）をし19mmの長さに切断した4号のナイロン糸（栓子）を、外頸動脈と内頸動脈の分岐部より挿入し、MCAを閉塞した。MCA閉塞2時間後に栓子を抜き、MCAの血流を再開通させた。MCA閉塞30分後に神経症状（前肢の屈曲）を観察し、前肢の屈曲が確認できない動物は試験から除外した。偽手術群については、本法に準拠して右側

総頸動脈及び外頸動脈の結紮まで実施した。手術中の体温調節を行うために体温計用プローブ (PHYSITEMP INSTRUMENTS Inc. BAT-12) を直腸内に挿入しておき、手術前後の体温を記録した。体温低下が見られた場合、白熱灯を用いて体温を37℃付近に維持した。

#### 【0047】4. 薬物の投与

MCA閉塞再開通直後3mg/kgの3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを1.0mL/body/hの容量で30分間の持続注入(1回目投与)を行い、6時間後同容量で再度30分間の持続注入(2回目投与)を行った。手術翌日より、午前10時及び午後16時にインフュージョンポンプ(KD SCIENTIFIC, 10連 infusion pump 230)を用いて3mg/kgの3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを1.0mL/body/hの容量で1日2回30分間の持続注入を連続13日間行った。投与液の濃度は最新の体重をもとに算出した。なお、単回投与群は、手術日の1回のみ3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを投与し、2回目以降は同容量の生理食塩液を投与した。対照群及び偽手術群には生理食塩液を同容量で投与した。

#### 【0048】5. 採血

MCA閉塞前、閉塞再開通後、1, 2, 3, 5, 7および10日目の1回目の投与開始前及び14日目の午前10時よりヘパリン処理した1mLシリンジを用いて鎖骨下静脈から血液を約0.3mL採取し、3000rpm、10分間遠心して血漿を分離した。血漿は4本のマイクロチューブに25μLずつ分注し、液体窒素で凍結させた後、送付時まで約-80℃にて凍結保存した。

#### 【0049】6. 遊離脂肪酸の分離定量

12.5μMのマルガリン酸(13:0、内部標準)を含む200μLのメタノールを、50μLの血漿に加えよく混和した後、遠心分離した(12,000rpm、3分)。上清50μLの溶媒を窒素気流下で除去後、2mg/mLのモノダンシルカダベリンのジメチルホルムアミド溶液50μLと1μLのシアノリン酸ジエチルを加え、20分間暗所で反応させて、遊離脂肪酸を蛍光誘導化した。

【0050】高速液体クロマトグラフィに反応液5μLを注入し、総脂肪酸量と脂肪酸組成を調べた。高速液体クロマトグラフィの条件は以下のとおりである。

カラム: オクチルカラム(3μm、3.3cm×4.6mm i.d., Supelco) + pkb-100カラム(5μm、25cm×4.6mm i.d., Supelco)

移動相: アセトニトリル/メタノール/水=17.5/65.0/17.5(v/v/v)

流速: 1.5mL/分

カラム温度: 40℃

蛍光検出器励起波長: 320nm

蛍光検出器蛍光波長: 520nm

【0051】(結果・考察) 結果を図1及び図2に示す。図1は、血漿中のパルミトオレイン酸(16:1)の割合の経時的変化を示すグラフである。総遊離脂肪酸に対するパルミトオレイン酸(16:1)の割合を%16:1と定義する。図1において、第0日目における%16:1の値を基準として、変化の百分率(%)をグラフの縦軸に示し、日数をグラフの横軸に示す。

【0052】図2は、血漿中のオレイン酸(18:1)の割合の経時的変化を示すグラフである。総遊離脂肪酸に対するオレイン酸の割合を%18:1と定義する。第0日目における%18:1の値を基準として、変化の百分率(%)をグラフの縦軸に示し、日数をグラフの横軸に示す。

【0053】図1および図2において、Controlは対照群を示し、Shamは偽手術群を示し、MCI 1 dayは単回投与群を示し、MCI 14 dayは14日間投与群を示す。

【0054】偽手術群(Sham)のラットでは、パルミトオレイン酸(16:1)及びオレイン酸(18:1)の割合に大きな変動は見られなかった。しかし、対照群(Control)のラットでは、MCA閉塞再開通後1~5日後までパルミトオレイン酸(16:1)及びオレイン酸(18:1)の割合が有意に上昇し、この間の酸化ストレス亢進が示唆された。一方、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを投与した群では、パルミトオレイン酸(16:1)及びオレイン酸(18:1)の割合は、対照群と比較して有意に抑制された。

【0055】上記の結果は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが脳虚血再開通後に増加するラジカルを有効に消去し、脂質過酸化反応を抑制することにより脳を保護することを示唆する。

#### 【0056】

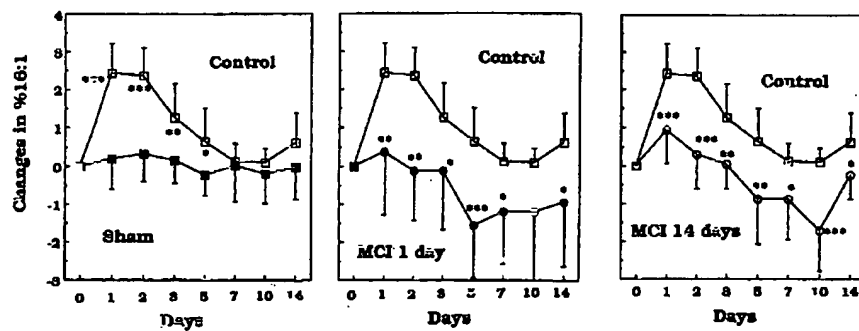
【発明の効果】本発明の医薬は、各種の酸化ストレス疾患(例えば、虚血疾患若しくはそれに基づく各種の疾患、即ち、脳梗塞、くも膜下出血、脳出血、頭部外傷などの脳血管障害、又はそれらに起因する脳機能低下、血管性痴呆、加齢に伴う脳血管組織病変等の諸種脳疾患、心筋梗塞、心不全等心筋虚血に基づく諸種末梢循環障害等、並びに肝障害糖尿病、癌など)の予防・治療剤として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

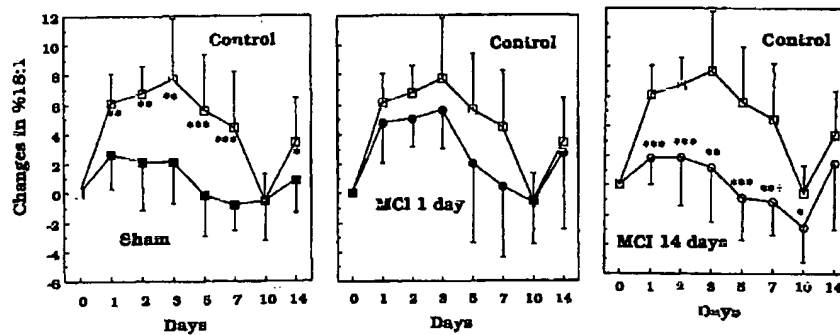
【図1】図1は、血漿中のパルミトオレイン酸(16:1)の割合の経時的変化を示すグラフである。

【図2】図2は、血漿中のオレイン酸(18:1)の割合の経時的変化を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 P 9/10

識別記号

1 0 1

F I

A 6 1 P 9/10

(参考)

1 0 1

9/14

9/14

13/12

13/12

17/16

17/16

25/18

25/18

25/28

25/28

27/06

27/06

27/12

27/12

35/00

35/00

37/06

37/06

// C 0 7 D 231/26

C 0 7 D 231/26